

NESTEROIDNÍ ANTIFLOGISTIKA

NESTEROIDNÍ ANTIREVMATIKA

Léčiva s protibolestivým, protihorečnatým a **protizánětlivým**

účinkem

Zánět

Původ zánětlivých reakcí: **vnitřní** (autonomní reakce) nebo **vnější** (toxické látky, mikroorganismy, nebo fyzikální faktory jako jsou mechanické dráždění, teplota aj.).

Následky: dochází k poškození buňky a **uvolňují** se z nich **algogenní mediátory** (histamin, acetylcholin, serotonin, substance P, bradykinin a další) - určují průběh zánětlivého procesu v příslušné tkáni - **pohybový aparát**, (svaly, klouby aj.), **dýchací trakt**, **oko**, **kůže**.

Pro zánětlivé procesy jsou charakteristické čtyři symptomy: zčervenání (rubor), pocit tepla (color), otok (oedema) a bolest (dolor).

Antiflogistika

- Jsou léčiva patologických **zánětlivých** reakcí **cévních**
- a **pohybových** tkání, které jsou vyvolány podrážděním.

Antirevmatika (antiartritika) - **dominantní** postavení mezi **antiflogistiky**.

Léčiva poruch pohybového aparátu (zánětlivé onemocnění kloubů, svalů a šlach)

- zánětlivá onemocnění **akutní** (*revmatická horečka* - horečnaté onemocnění kloubů a srdce, *spondylitida* - zánět obratlů páteře, *kolagenóza* - postihuje vazivovou tkáň, *tonzilitida* - zánětlivé onemocnění krčních mandlí.
- **chronická** (různé druhy artróz a chondróz)
- **mimokloubní záněty** (svalový revmatismus, tendinitida - zánět šlachy aj.).

Mechanismus účinku

Vícestupňový proces:

1. Blokáda fosfolipasy A_2 - přerušují **glukokortikoidy**.
2. Inhibice cyklooxygenázy - **analgetika - antipyretika i nesteroidní antiflogistika (NSA)**
3. Antagonisté leukotrienů - **antileukotrienika** (zafirlukast, montelukast aj.)
4. Inhibitory 5-lipoxygenázy

Mechanismus účinku - jiné mechanismy:

- **blokáda** histaminu, serotoninu, cytokinů (TNF-alfa, interleukin-1 nebo interleukin-2),
- různých kininů (bradykinin),
- aktivačního faktoru destiček (PAF),
- nebo lyzozomálních enzymů, které jsou secernovány granulocyty,
- zvýšená pozornost je též věnována **volným kyslíkovým radikálům** - hrají významnou roli u řady patofyziologických procesů a urychlují i biosyntézu prostaglandinů.

Proinflamační mediátory - prostaglandiny

1. Zvyšují prokrvení ledvin, **stimulují** produkci žaludečního hlenu, **snižují** tvorbu HCl, **stimulují** motoriku trávicího ústrojí, rozšiřují cévy, zužují bronchy a stimulují svalovinu dělohy.
2. V rámci **zánětlivého** pochodu **senzibilizují** receptory bolesti, zvyšují permeabilitu kapilár a dilatují cévy.

Druhý proinflamační faktor - leukotrieny - vznikají metabolismem kyseliny arachidonové působením **5-lipoxygenasy** (5-LO).

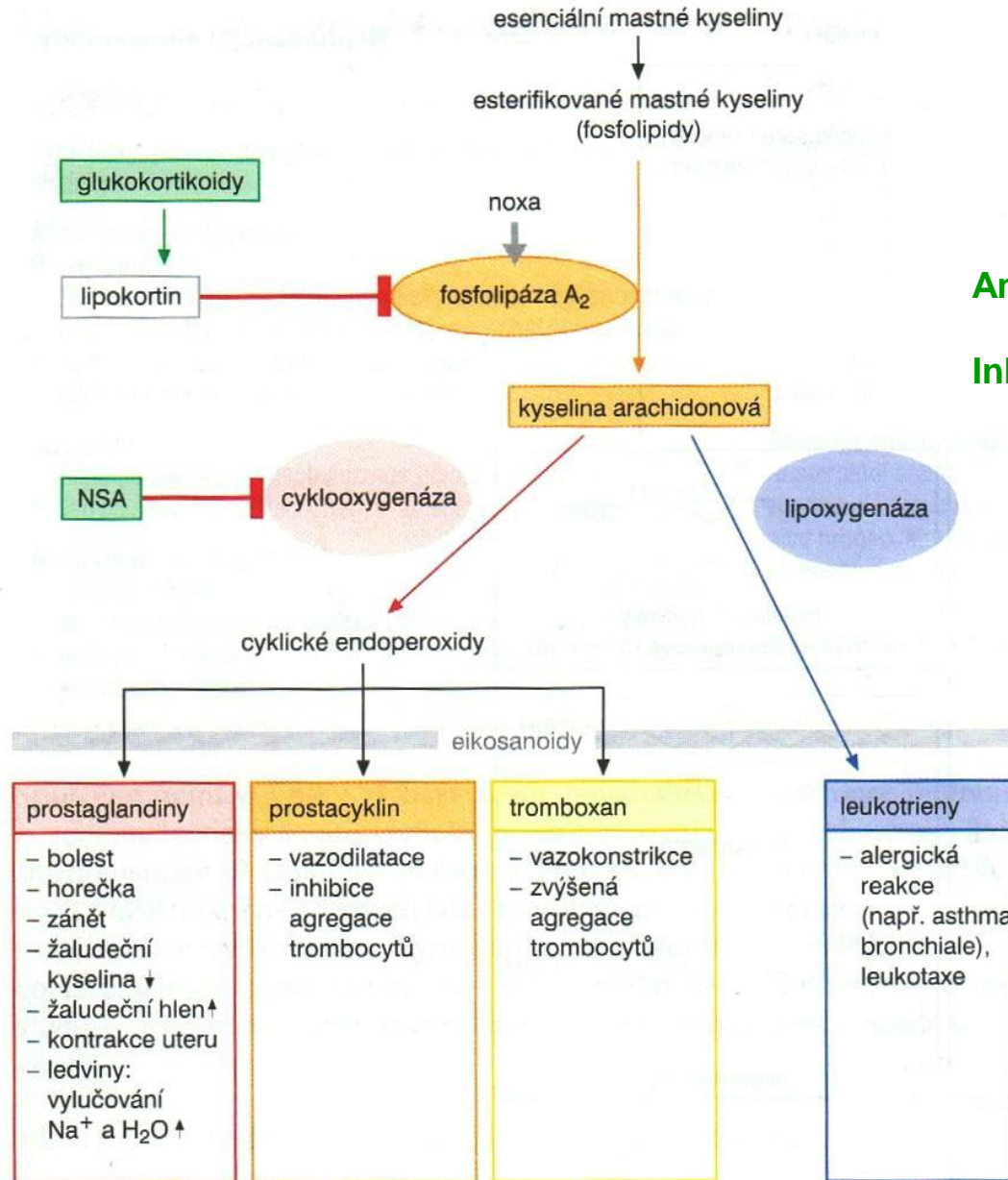
Vznikají:

leukotrien A₄ (LTA₄), který je v dalším **hydrolázami** enzymaticky přeměňován na **leukotrien B₄** (LTB₄),

resp. **syntasami** na **LTC₄** - je navázán glutathion, po odbourání kys. glutámové a glycínu vznikají **LTD₄**, a **LTE₄**

LTB₄ - **patofyziologické projevy** - bronchiální astma, revmatická artritida, alergická rinitida, psoriáza nebo zánětlivé choroby gastrointestinálního traktu.

Regulace metabolismu kyseliny arachidonové a účinky eikosanoidů

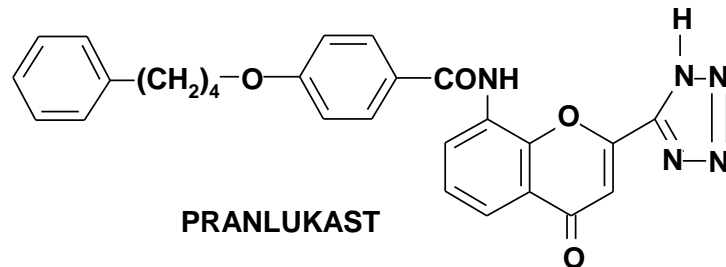


Antagonisté leukotrienů

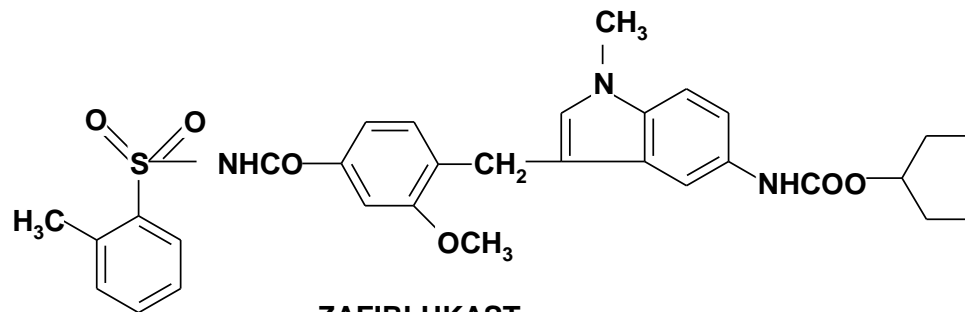
Inhibitory 5-lipoxygenázy

Lüllmann, H. a kol.
Farmakologie a
Toxikologie, Grada, str.
326

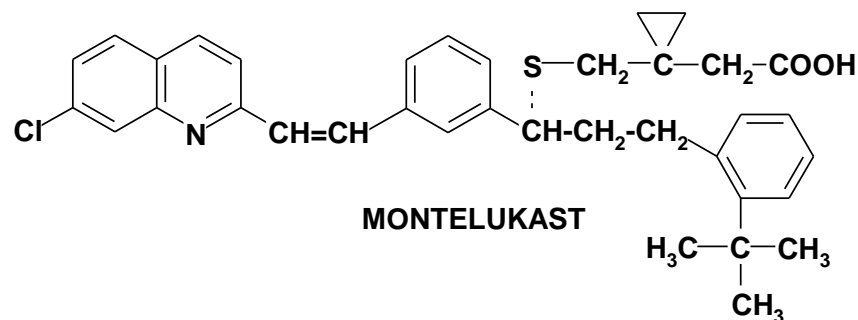
ANTAGONISTÉ LEUKOTRIENŮ - antileukotrienika



PRANLUKAST



ZAFIRLUKAST

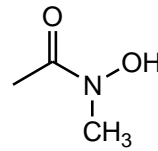
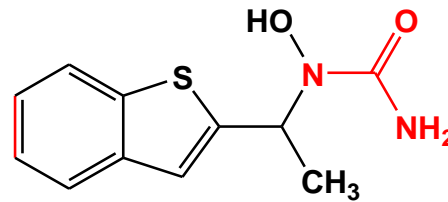


MONTELUKAST

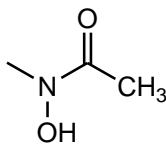
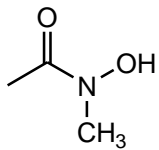
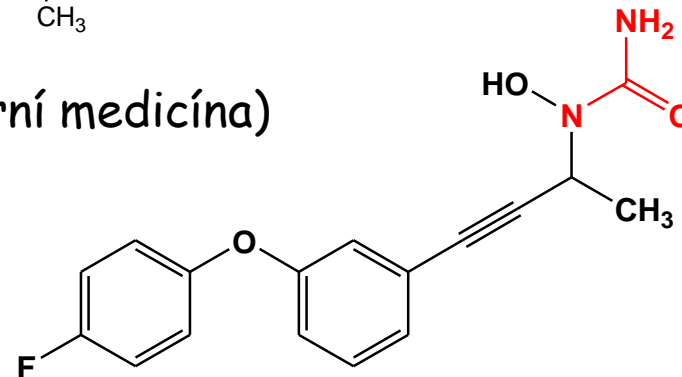
Indikace: antiastmatika-profylaktika a léčiva chronické astmy (kombinace s steroidy a bronchodilatancií), **výhodou** je aplikace 1 X denně

INHIBÍTOŘY 5-LYPOOXYGENÁZY - deriváty hydroxymočoviny

Zileuton - antiastmatikum

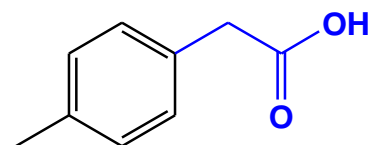
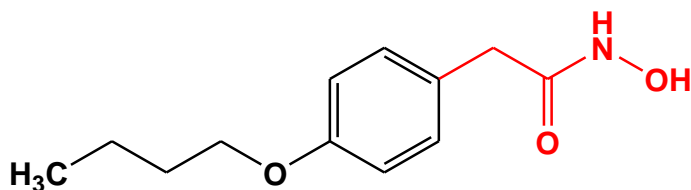


Fenleuton - antiastmatikum (veterinární medicína)



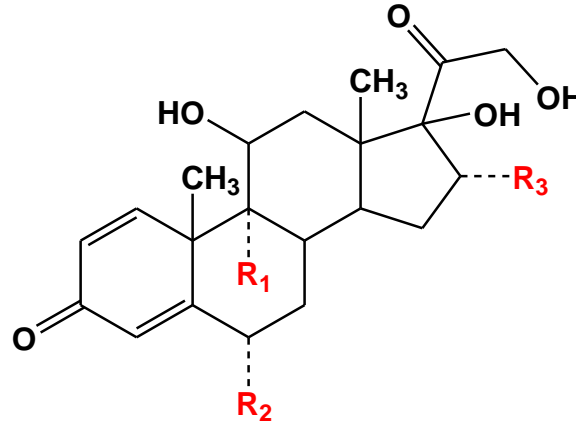
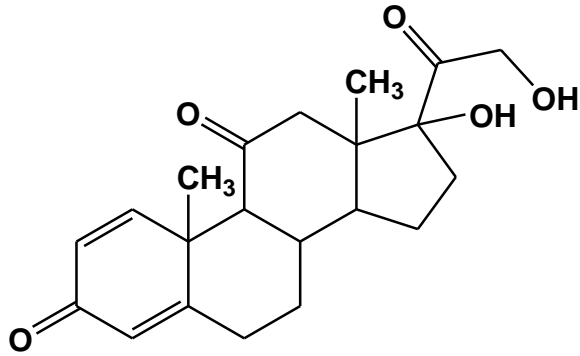
MÚ: lipoxigenasa obsahuje Fe - koordinační sloučeniny,
inhibitory metaloenzymu

Bufexamak – inhibuje 5-lipoxigenasu - metaloenzym - hydroxamová kyselina



Indikace: antiflogistikum u zánětlivých neurodermitid (*silně svědivé kožní onemocnění*) a chronických zánětů

INHIBITORY FOSFOLIPÁSY A₂ - GLUKOKORTIKOIDY



prednison

R₁
H
H
F

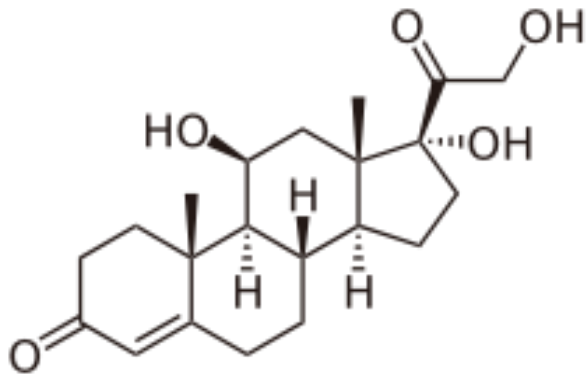
R₂
H
CH₃
H

R₃
H
H
OH

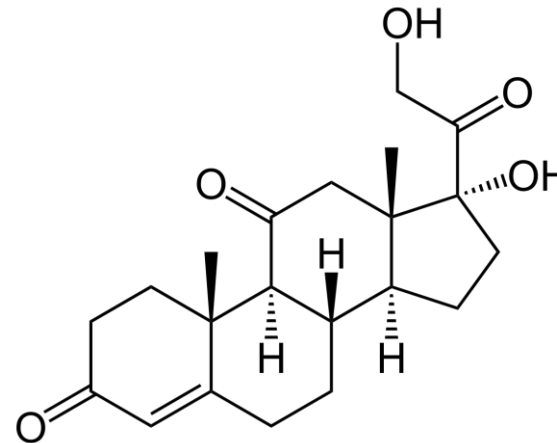
prednisolon
methylprednisolon
triamcinolon

INHIBITORY FOSFOLIPÁSY A_2 - GLUKOKORTIKOIDY

kortisol (dexametazon)



kortison



MÚ: působí jako **transkripční faktor** po navázání na receptor v cytoplazmě či rovnou v jádře cílové buňky. Fyziologický účinek je relativně pomalý (řádově hodiny až dny).

Antiflogistický efekt: snižování tvorby interleukinů, hlavně IL-2 a interferenci s fosfolipasou A_2

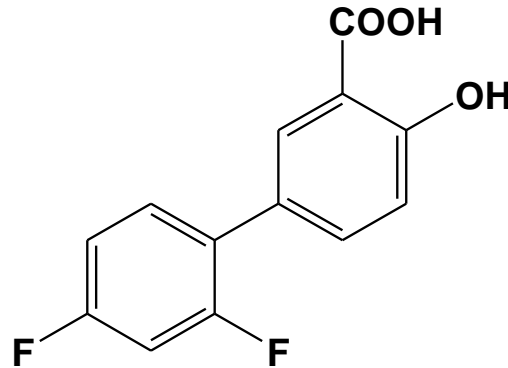
Rozdělení nesteroidních protizánětlivých látek (NSPZL)

1. **Nespecifické (neselektivní) inhibitory:** ovlivňují obě izoformy COX
2. **Preferenční inhibitory COX-2:** inhibují COX-2 až 100krát více než COX-1
3. **Selektivní inhibitory COX-2:** ani v maximálních terapeutických dávkách neinhibují COX-1

1. DERIVÁTY KYSELINY SALICYLOVÉ

Kyselina salicylová a její deriváty vykazují **nežádoucí účinky**: přecitlivělost, interference s krevními destičkami, riziko krvácení v GIT.

Diflunisal

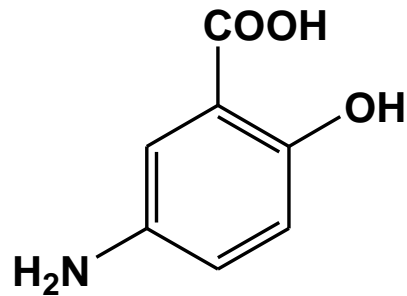


Reverzibilní inhibitor COX - nepřítomnost acetoskupiny - **slabší** efekt na činnost trombocytů.

Použití: analgetikum a antiflogistikum u bolestivých zánětlivých onemocnění (artrózy, artritidy, bolesti po úrazech).

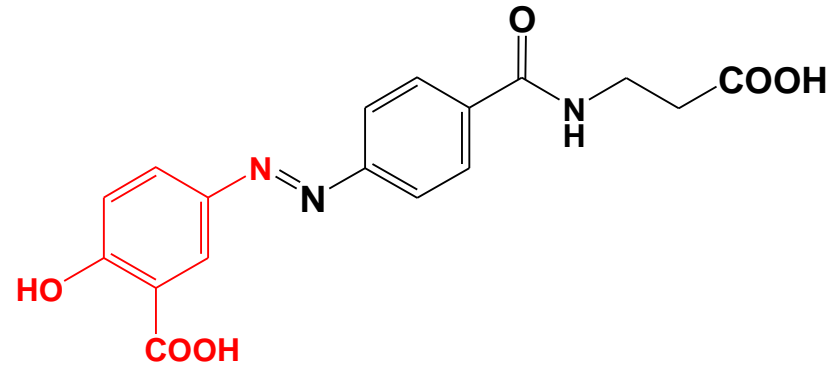
SALAZINY

Mesalazin - blokádu tvorby leukotrienů ve střevní sliznici **snižuje** tvorbu zánětlivých mediátorů a **vychytává** toxické kyslíkaté radikály.



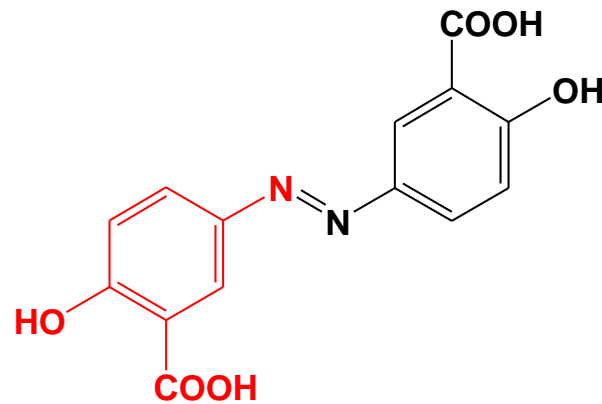
Indikace: intestinální antiflogistikum u chronických střevních zánětů.

Balsalazid



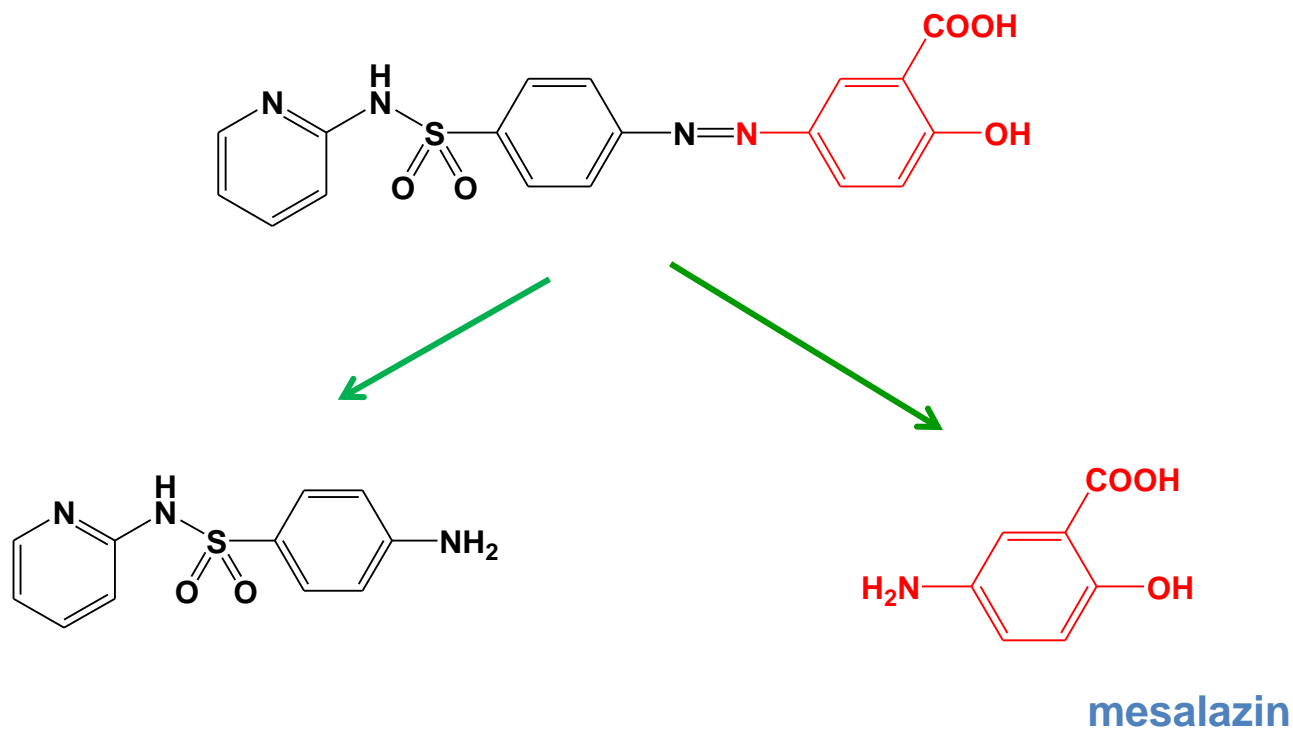
Indikace: je intestinálním antiflogistikem jako olsalazin.

Olsalazin



Indikace: profylaktikum recidiv ulcerózní kolitidy

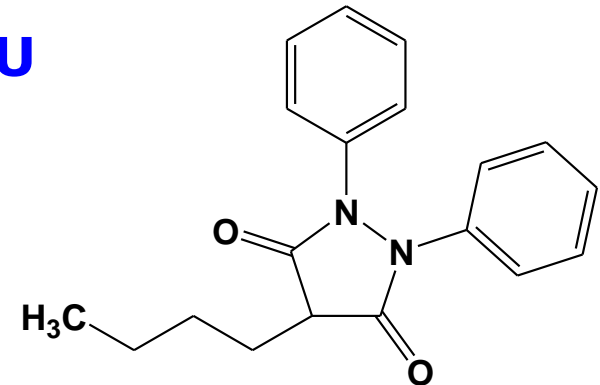
Sulfasalazin



Indikace: ulcerózní kolitidy, Crohnova choroba (zánětlivé střevní onemocnění, postihuje různé úseky střeva), revmatická artritida

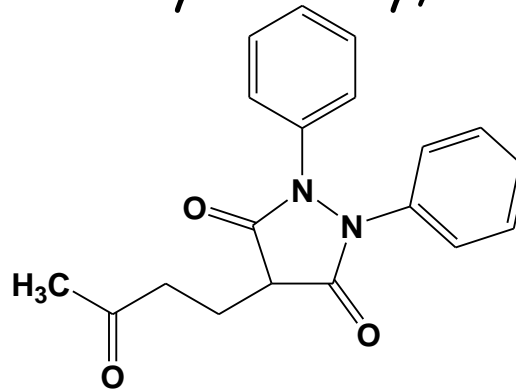
2. DERIVÁTY PYRAZOLIDIN-3,5-DIONU

Fenylbutazon



Indikace: akutní stavy Běchtěrevovy choroby, chronická polyartritida, akutní záchvaty dny.

Kebuzon



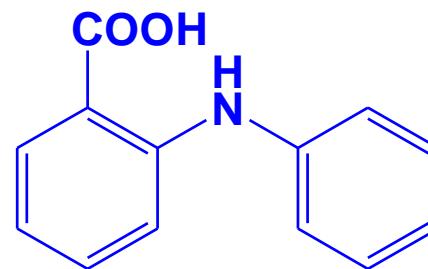
Indikace: je antiflogistikem, antirevmatikem a částečně urikosurikem, účinkuje i aplikován zevně.

NÚ: poruchy GIT provázené nevolností až zvracením, při delším podávání závažnější jsou poruchy krvetvorby a riziko vzniku peptických vředů.

3. DERIVÁTY ANTRANILOVÉ KYSELINY (fenamáty a azafenamáty)

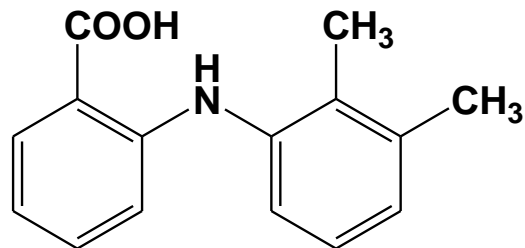
Fenamáty - účinkují **blokádou COX** a tím blokádou biosyntézy prostaglandinů a částečně i vychytáváním volných radikálů, mají **podobný** farmakologický profil.

U některých převažuje účinek **analgetický**
u jiných **antiflogistický**.

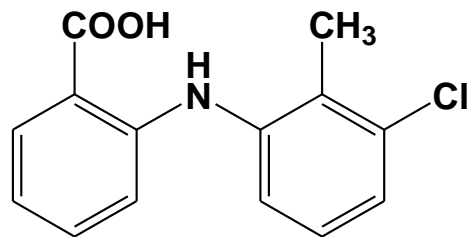


NÚ: při dlouhodobém podávání: nevolnost, zvracení, okultní krvácení v GIT,
doporučují se používat ke zvládnutí akutních bolestivých stavů

Kyselina mefenamová



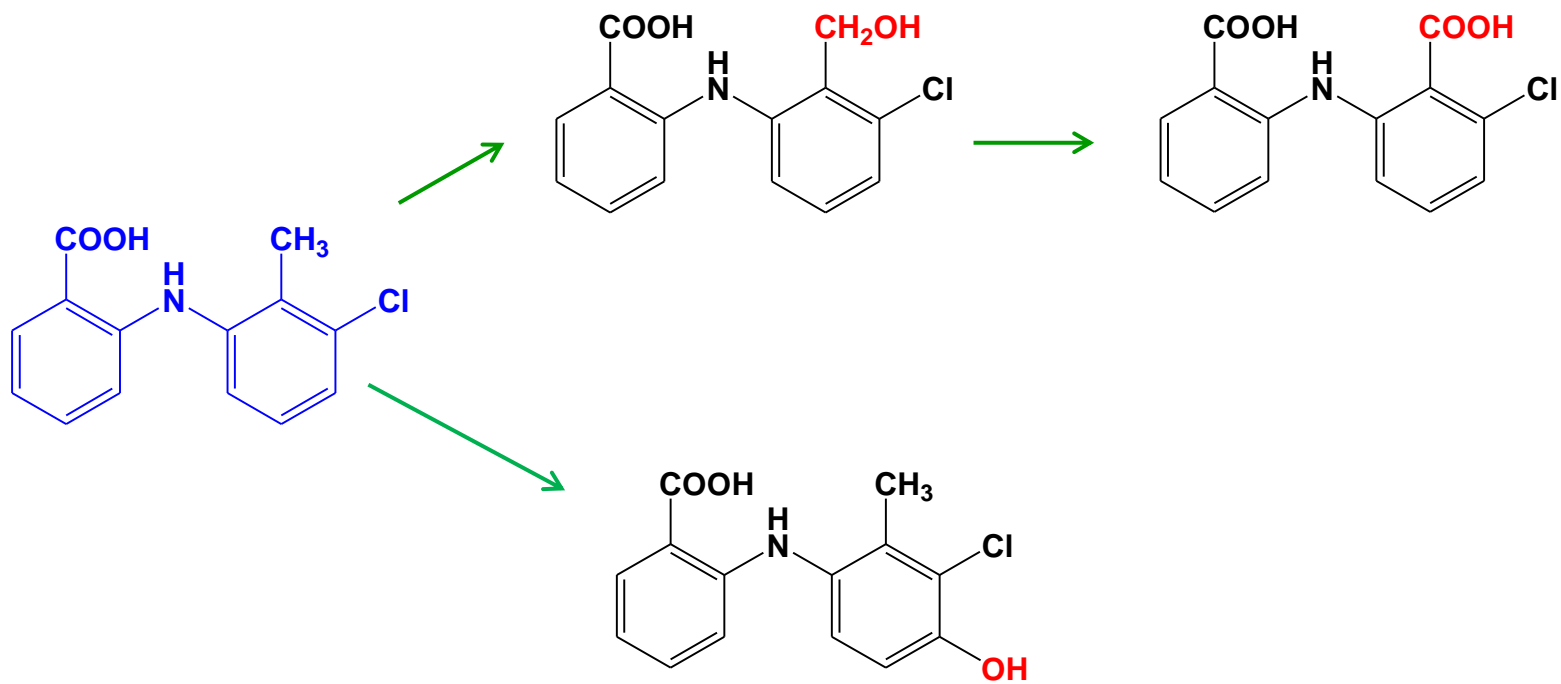
Indikace: je analgetikem a antiflogistikem u bolestivých zánětů kloubů, svalů apod.



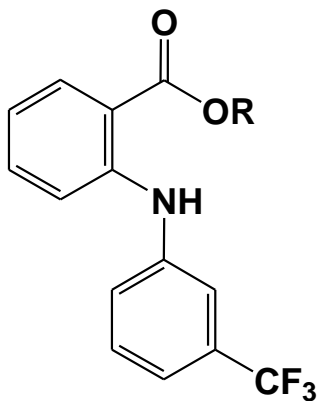
Kyselina tolfenamová

Indikace: analgetikum a antiflogistikum s výrazným **antimigrenózním** účinkem a ve **veterinárním** lékařství jako antiflogistikum.

METABOLISMUS - kyselina tolfenamová



Flufenamová kyselina a Etofenamát

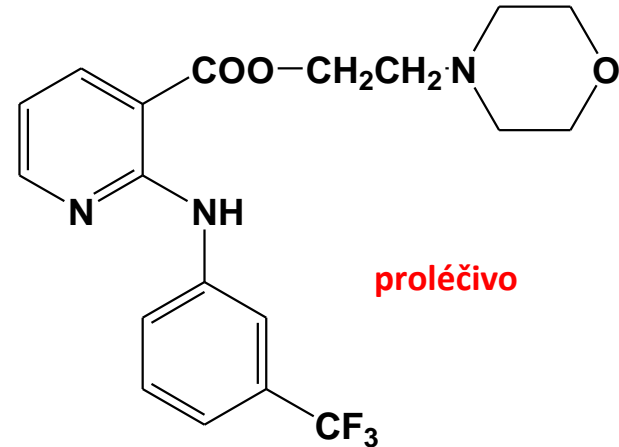
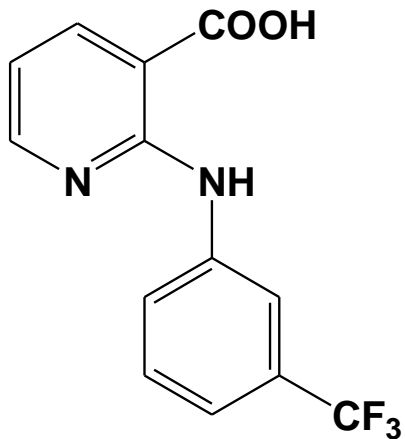


R = H flufenamová kyselina

R = —CH₂CH₂-O-CH₂CH₂OH etofenamát

Indikace: výhradně topické antiflogistikum a antirevmatikum u akutního a chronického svalového revmatismu, výronů, luxací apod.

Niflumová kyselina a Morniflumát



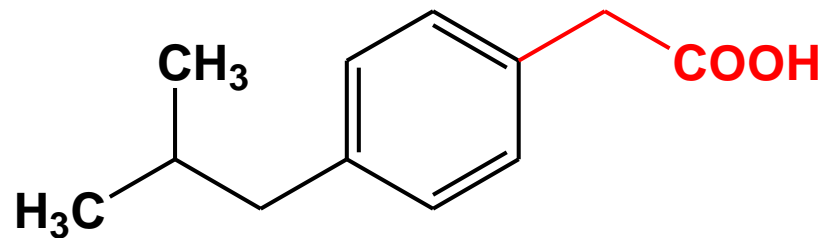
proléčivo

Indikace: degenerativní revmatická onemocnění, revmatická polyartritida a artróza, **topické** antiflogistikum

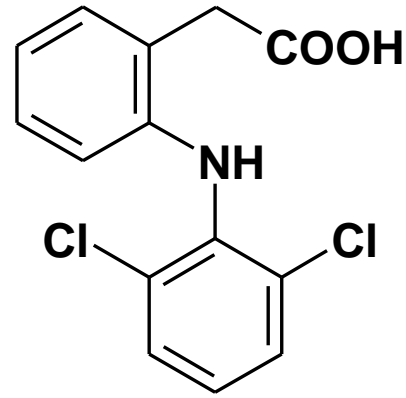
4. KYSELINY ARYL A HETEROARYLALKÁNOVÉ

DERIVÁTY KYSELIN ARYLOCTOVÝCH- **fenaky**

Ibuprofen (1964) – hepatotoxický, základní farmakofor



Diklofenak - sodné a draselné soli

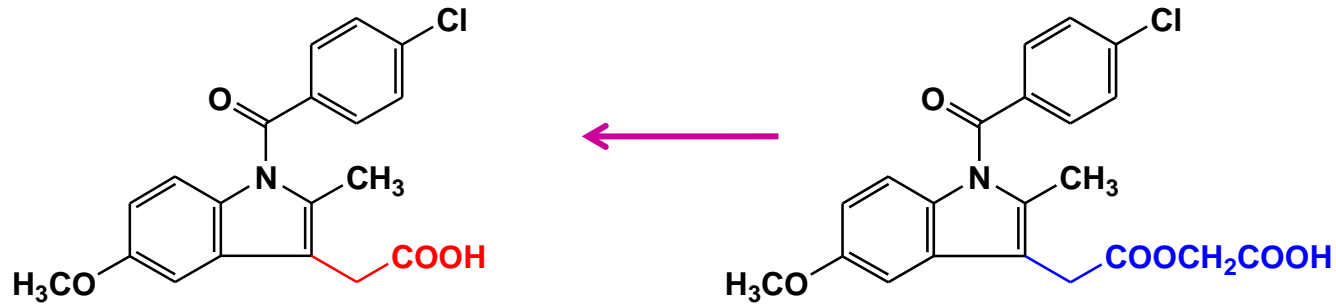


Indikace: **nejužívanější** antiflogistikum u zánětlivých a degenerativních revmatických onemocnění všeho druhu, má analgetický a mírný antipyretický účinek

NÚ: jako u jiných antiflogistik vyplývají z **inhibice COX**: poruchy GIT, bolesti hlavy, kožní reakce.

Kontraindikace - žaludeční vředy - prostaglandiny **stimulují** produkci žaludečního hlenu a snižují tvorbu HCl (PGF_{2alfa} (dinoprost), PGE₂ (dinoproston)

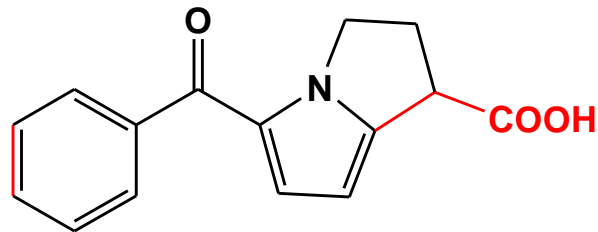
Indometacin a Acemetacin



Pro nežádoucí účinky na GIT dnes se používá méně v p.o. lékových formách a upřednostňuje se podávání **rektální** nebo **perkutánní**.

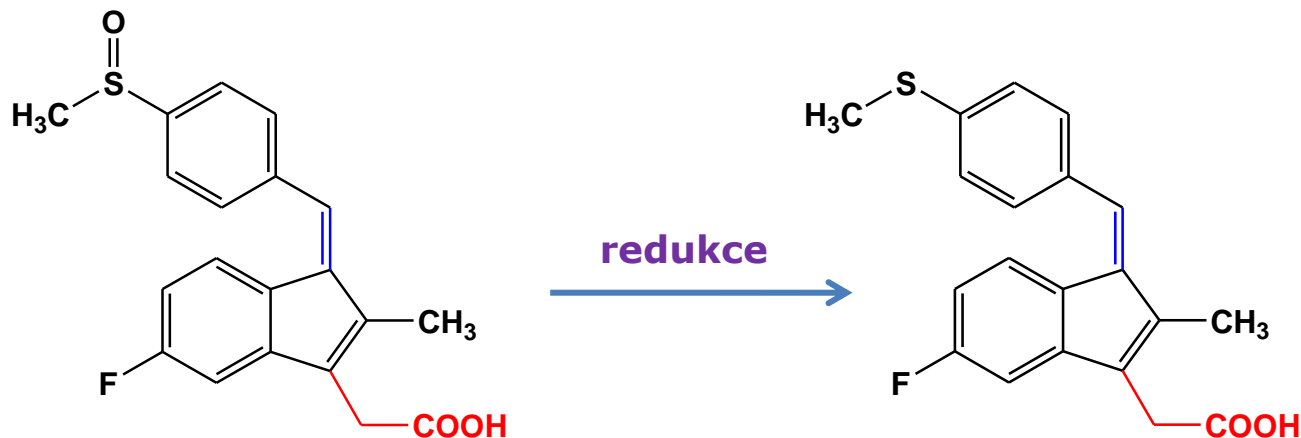
Indikace: podávají se u artritid a degenerativních onemocnění pohybového aparátu různého původu a na tlumení bolesti.

Ketorolak - inhibicí COX blokuje tvorbu prostaglandinů a účinkuje antiflogisticky a analgeticky



Indikace: jako ketorolak-trometamol je **topickým** antiflogistikem v oftalmologii k prevenci zánětů u chirurgických zákroků.

Sulindak - je analgetikum, antiflogistikum a antiuraticum.



účinné agens (500 x účinnější)

V terapii používaný je směsi cis a trans izomerů (cis převyšuje trans 5x)

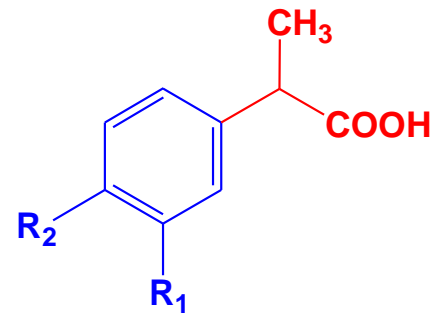
Indikace: artróza, burzitida (zánět kloubního vřku), lumbago a akutní dna.

Má podobně jako indometacin **výrazný** enterohepatální oběh (jaternými enzymy se transformuje na sulfid a zpětne resorbuje přes střevo)

DERIVÁTY ARYLPROPANOVÝCH KYSELIN - profeny

Mají dobrý analgetický, antipyretický a protizánětlivý účinek

VZTAH STRUKTURY A ÚČINKU



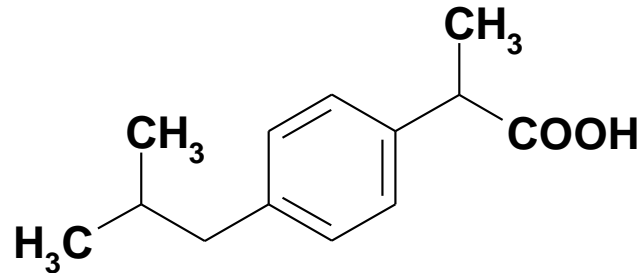
Chiralita: **(S)-formy** v účinku převyšují **(R)-formy**

Aromatický kruh - lipofilní substituenty (**alkyl, aryl**) přímo, nebo prostřednictvím můstku kyslíkatého, dusíkatého nebo karbonylového.

Aktivita se nemění, když do polohy 3 a 4 je navázán další aromatický kruh nebo různé heterocyklické systémy.

Karboxylová funkce - může být nahrazena vazbou esterovou, amidovou nebo jako u fenaků hydroxamovou.

Ibuprofen a Dexibuprofen

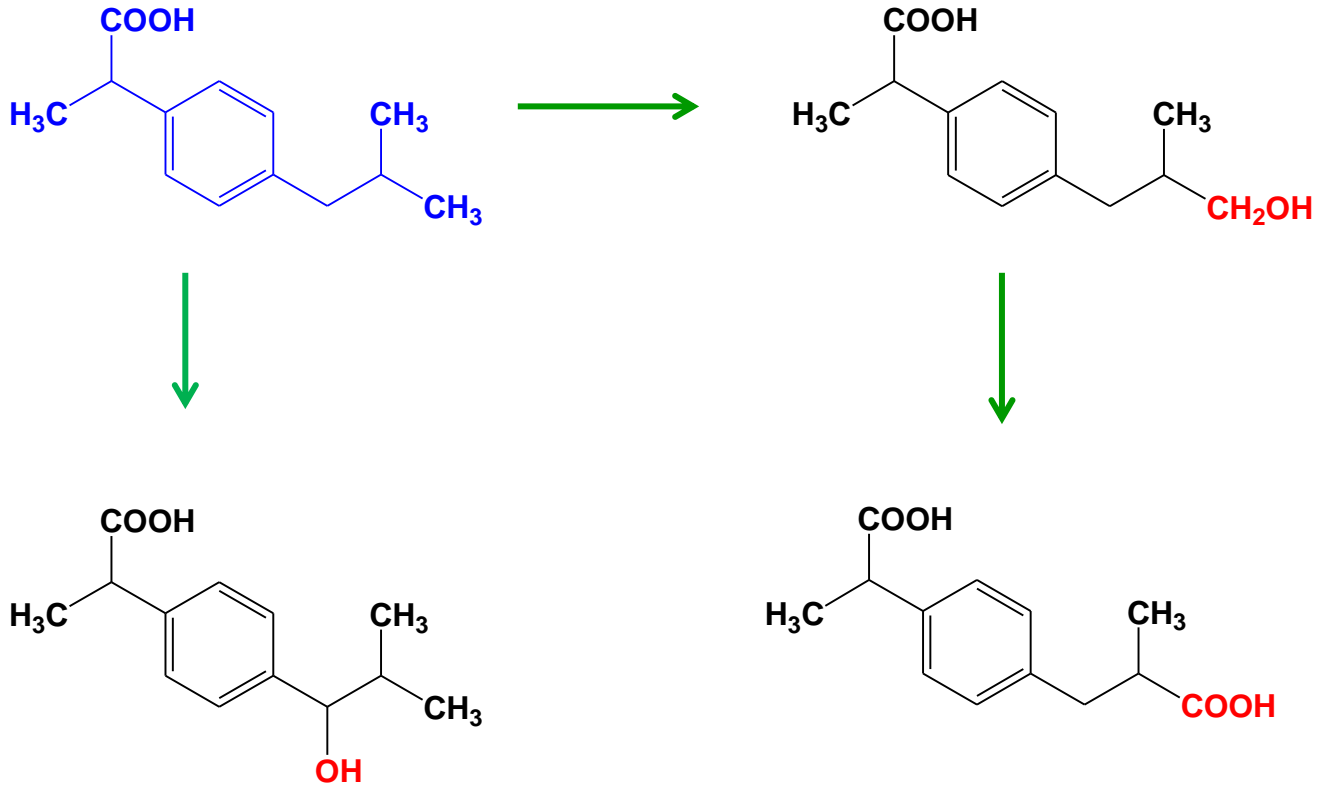


Indikace: bolestivé záněty a degenerativní onemocnění kloubů a páteře, akutní artrózy a spondylózy (**nezánětlivé degenerativní** onemocnění meziobratlových plotének).

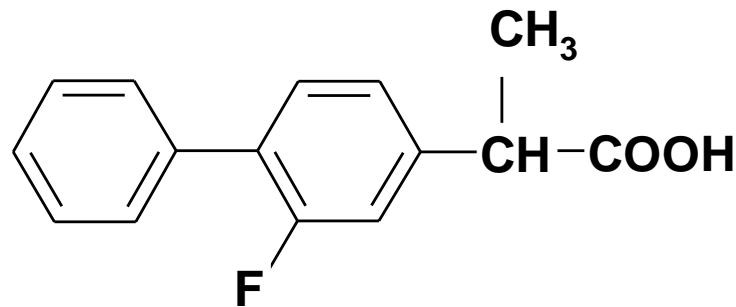
Analgetikum u bolestí různého původu (hlavy, u migrén apod.).

Dexibuprofen je především **analgetikem**.

Metabolismus ibuprofenu



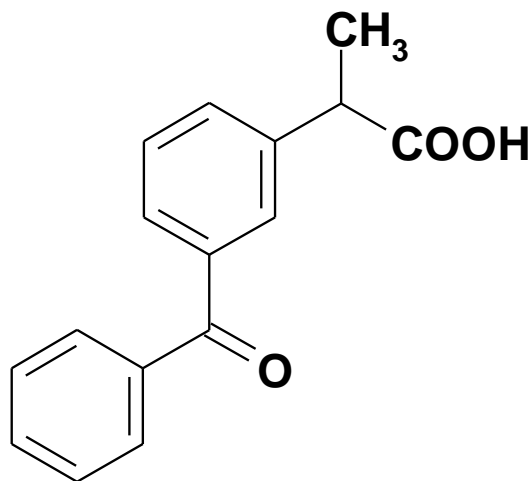
Flurbiprofen - antiflogistikum a analgetikum



Indikace: u revmatických potíží, v ORL na zmírnění bolestí u zánětlivých a infekčních onemocnění horních cest dýchacích a v oftalmologii u postoperativních zánětů.

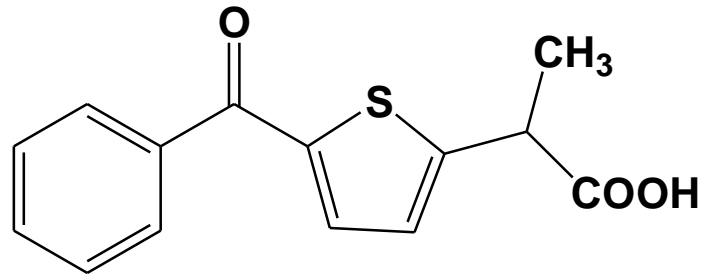
Účinkuje i **antipyreticky**, v účinku **převyšuje** acetylsalicylovou kyselinu.

Ketoprofen, Dexketoprofen – inhibuje **COX** a částečně i **5-lipoxygenasu**



Indikace: antiflogistikem a analgetikem s antipyretickými vlastnostmi, je **vhodným** topickým antiflogistikem.

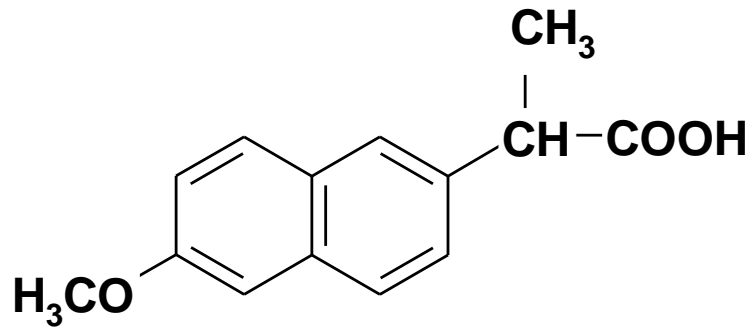
Kyselina tiaprofenová - silně inhibuje COX i agregaci destiček.



Indikace: je antiflogistikem a analgetikem u nejrůznějších revmatických onemocnění, u bolestivých otoků a zánětů po poraněních a operacích.

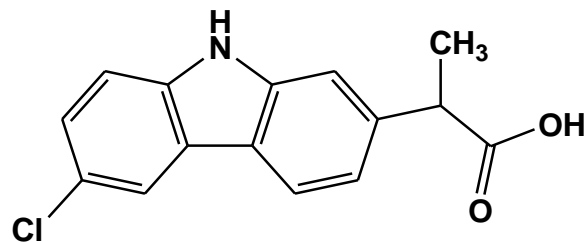
Inhibuje rovněž uvolňování lyzozomálních a proteolytických enzymů účastnících se při degradaci chrupavky

Naproxen (S)-(+)



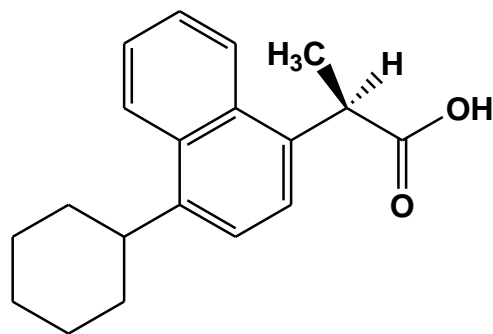
Indikace: antiflogistikum, analgetikum a antipyretikum - zmírnění bolestí, u stavů horečnatých a zánětlivých a degenerativních revmatických onemocnění.

Karprofen



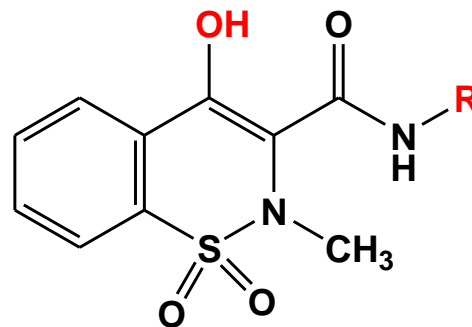
Indikace: antiflogistikem a analgetikem u zánětů a muskulotropních onemocnění **psů**

Vedaprofen



Indikace: je analgetikem a antiflogistikem u onemocnění pohybového aparátu **koní**.

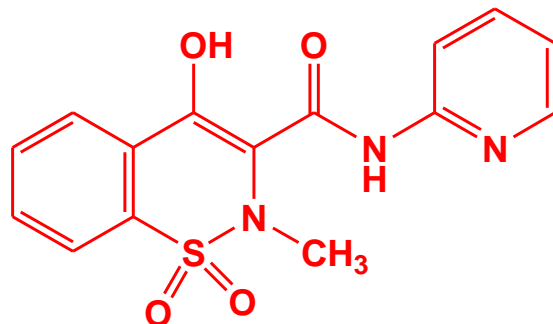
5. OXIKAMY



VZTAH STRUKTURY A ÚČINKU

- Podmínkou zachování aktivity je thiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidový skelet s **methylem** na dusíku v poloze 2 a **dusíkatým heterocyklem** na karbamidovém N.
- Bez ztráty účinku je možné benzenový kruh **nahradit** thiofenem.
- **Estery** - topická antiflogistika - snižují poškozování sliznice GIT kyselou enol-skupinou.

Piroxikam - inhibice biosyntézy prostaglandinů

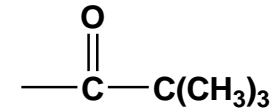
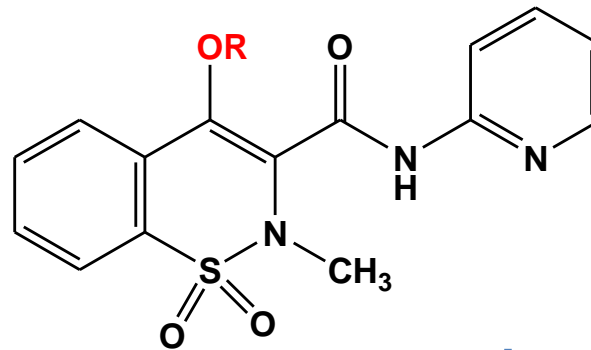


Indikace: zánětlivá a bolestivá onemocnění pohybového aparátu (chronická polyartritida), artrózy, Bechtěrevova choroba aj.

Výhody:

- **vysoká** vazba na bílkoviny a **dlouhý** poločas eliminace - podávání v **jediné** denní dávce,
- vhodné u pacientů s **trvalou** zánětlivou bolestí.

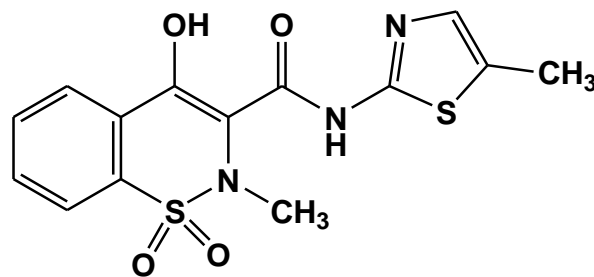
Piroxikam - proléčiva



piroxikam-pivalát

- snížení poškozování sliznice GIT kyselou enol-skupinou
- **topická antiflogistika**

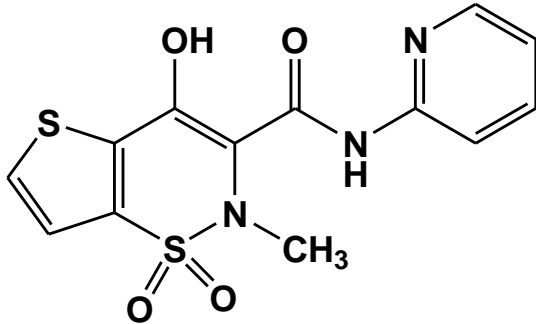
Meloxikam



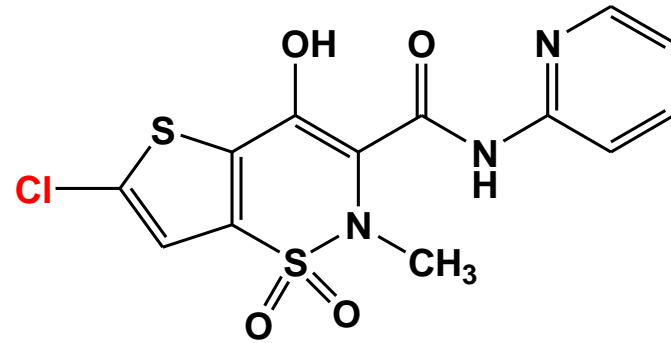
Má **vyšší** afinitu (**preferenční inhibitor**) k **COX-II** než dosavadní NSA - snížení nežádoucích účinků na žaludeční sliznici, na renální funkce a na agregaci deštiček

Indikace: jsou shodné s piroxikamem

Tenoxicam



Lornoxicam



Indikace: analgetika u středně mírných bolestí, na zmírnění zánětů a bolestí osteoartrózy a revmatické artritidy.

6. PREFERENČNÍ A SELEKTIVNÍ INHIBITORY COX-2

NÚ účinky při léčení NSA - **dlouhodobé** vysoké dávky léčiv:

- **poškození** žaludeční sliznice (hemoragie, vředy), **poruchy** renálních funkcí, **poruchy** funkce jater, **centrální** příznaky a **poruchy** krvetvorby.

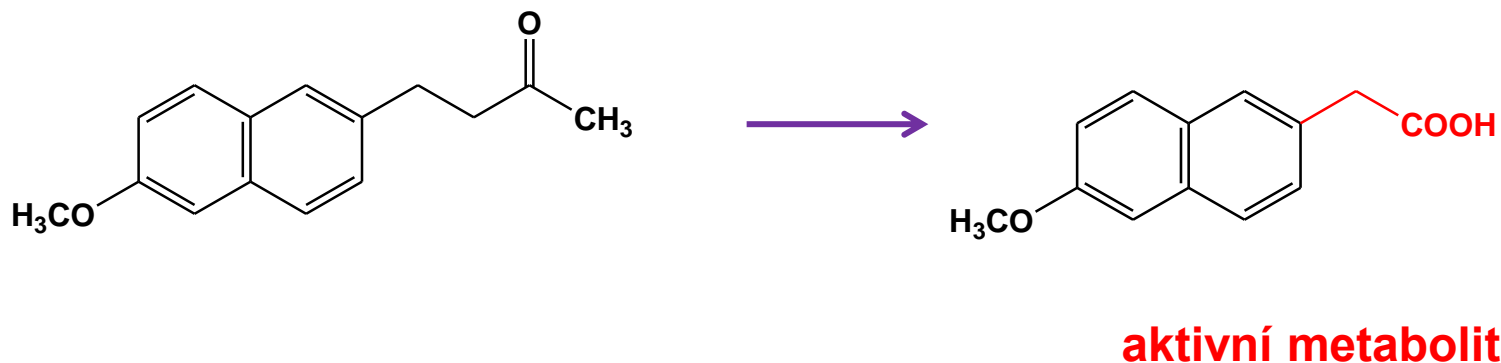
Interakce s jinými farmaky:

- **Silná** vazba na plazmatické bílkoviny - vytěsnění kumarinových antikoagulancií, sulfonamidů, perorálních antidiabetik z této vazby.

Preferenční a selektivní inhibitory COX-2:

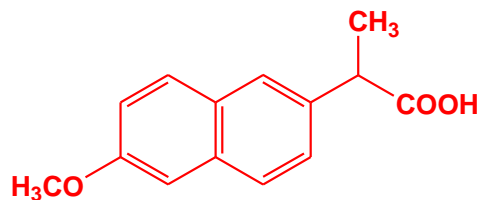
- méně nežádoucím způsobem ovlivňují GIT a funkci krevních destiček.

Nabumeton - preferenční inhibitor COX-2

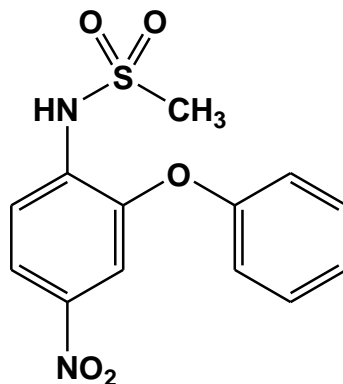


Indikace: bolestivé stavy u osteoartritidy a revmatické artritidy.

Naproxen



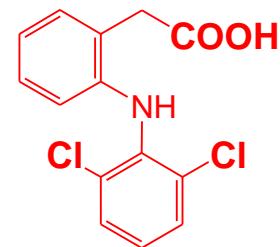
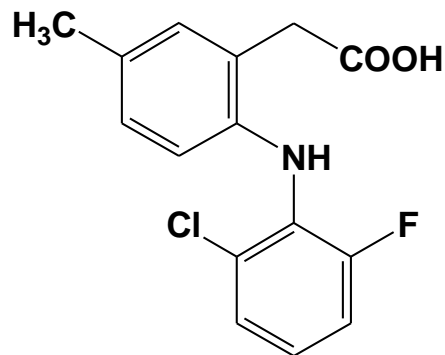
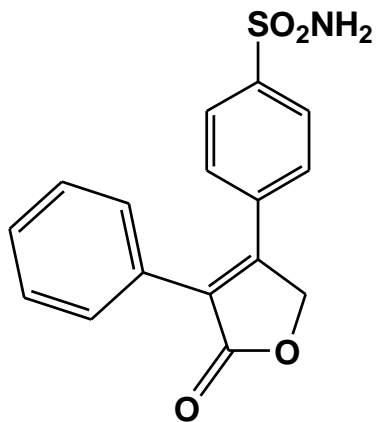
Nimesulid – preferenční inhibitor COX-2



Indikace: vnitřně se podává u akutních bolestí, bolestivé osteoartrózy, dysmenorey, zevně u bolestivých podvrtnutí, tendinitidách (bolestivé onemocnění šlach).

NÚ: při delším podávání je možné riziko hepatotoxicity.

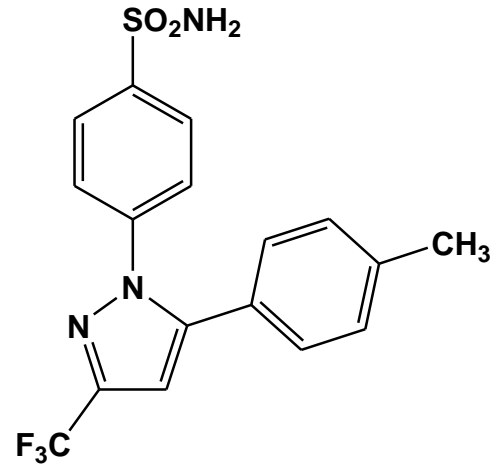
Rofekoxib - firma Merck, **vyřazen** z užívání v roce 2004 - vysoké riziko tromboembolických **kardiovaskulárních** (infarktu myokardu) a cerebrovaskulárních příhod (mozková mrtvice).



Diklofenak

Lumirakoxib - byl zaveden do terapie v roce 2005, v roce 2008 pro vysoké riziko hepatotoxicity byl z používání **vyřazen** (poměr mezi terapeutickým prospěchem a riziky léčby).

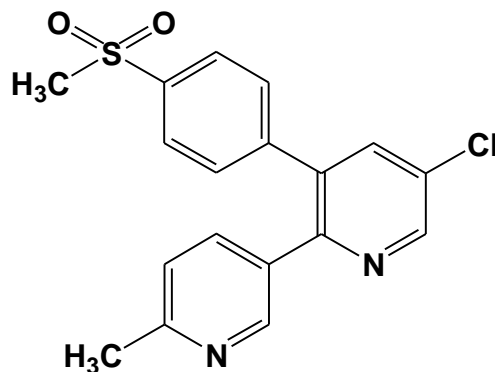
Celecoxib



Indikace: **selektivní** inhibitor COX-2 podává se u symptomů osteoartrózy, revmatoidní artritidy, ankylozující (vazivové nebo kostěné spojení, ztuhlost kloubu, ztráta pohyblivosti v kloubu) spondylartritida (Bechtěrova nemoc).

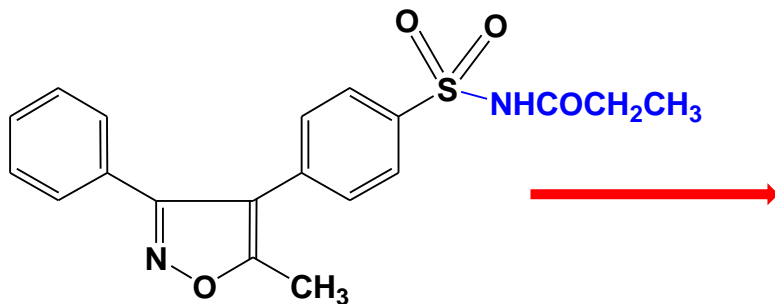
Rizika: při podávání vyšších dávek po delší dobu kardiovaskulární poruchy, včetně infarktu a mrtvice, končících úmrtím.

Etorikoxib

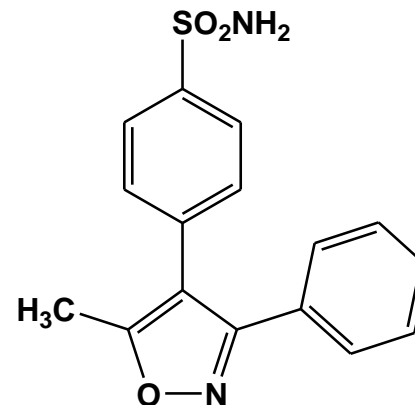


Indikace: zmírnění symptomů osteoartrózy a revmatoidní artritidy a na potlačení bolestí a zánětu spojeného s dnovou artritidou.

Parekoxib



Valdekokxib



Indikace: parekoxib aplikovaný i.m. nebo i.v. (sodná sůl) - krátkodobá léčba pooperačních bolestí dospělých pacientů.

NÚ: kromě kardiovaskulárních komplikací vyskytly i život ohrožující kožní reakce - **vyřazení**.

7. Léčiva používaná k terapii nemocí pohybového ústrojí

Antirevmatika

Bolest je nejčastějším **společným** symptomem onemocnění.

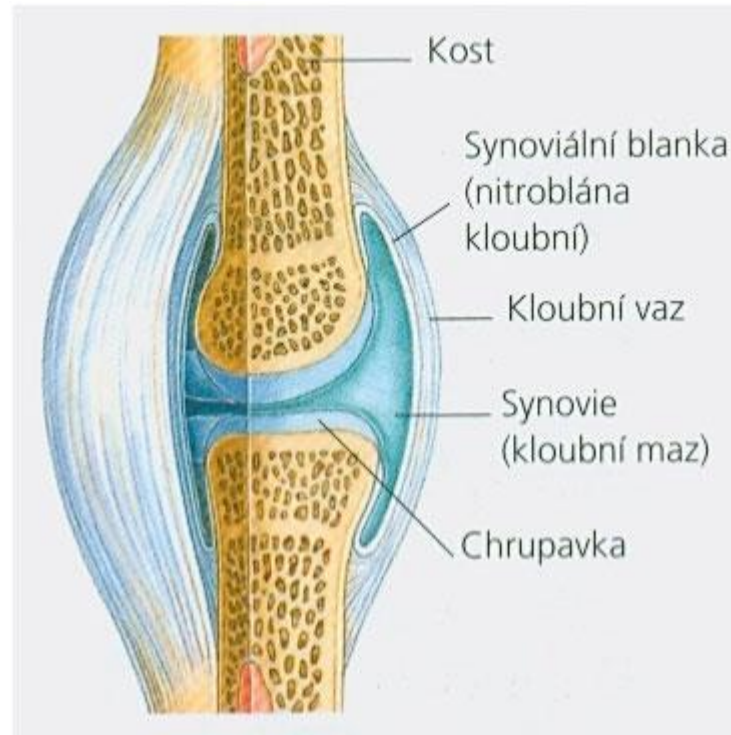
Začátek může být plíživý nebo akutní.

- **Revmatoidní artritida (RA)** - **zánětlivé autoimunitní** onemocnění, které se projevuje především zánětem a bolestivostí kloubů a jejich postupným poškozením, postihuje však i ostatní orgány.
- Neznámý **antigen** podněcuje tvorbu **protilátek** (např. revmatoidní faktor), které poškozují primárně měkké tkáně kloubu (synoviální membránu, šlachy, svaly i ostatní orgány)
- **Spondylartritida** - zánětlivé onemocnění kloubů vč. kloubů páteře.
- **Degenerativní kloubní onemocnění (osteoartróza)**.
- **Mimokloubní revmatismus** či metabolické kloubní onemocnění - dna.

Průběh u kloubů

- Zvýšená **propustnost** cév a **zánětlivá** infiltrace synoviální membrány **aktivovanými** zánětlivými buňkami.
- **Ztluštění** membrány, vytváří se **granulační** tkáň - ničí okolní chrupavku i subchondrální kost (pod chrupavkou).
- **Klinické projevy:** bolestivé otoky, ztuhlost kloubů s jejich následnou deformací.

Synovitida



Léčení nemoci

- **Chorobu modifikujícími antirevmatickými léčivy (DMARD) - pomalu působící protirevmatické látky - potlačení** synovitidy až po týdnech a měsících.
 - Terapie **NSPZL** nebo **glukokortikoidy**
- **Současný** trend: terapie DMARD po stanovené diagnózy - je možná kombinace léčiv včetně biologických.

Chorobu modifikující antirevmatické léčiva

(disease modifying antirheumatic drugs - DMARD)

Základní (bazální) antirevmatika

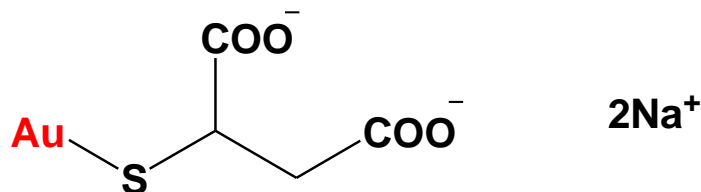
Pomalou působící protirevmatické látky

- Používají se u **chronických** onemocnění, zvláště u **revmatoidní artritidy** - (**chronický** zánět charakterizovaný **synoviální hypertrofií s infiltrací zánětlivými buňkami-mediátory** TNF- α , **interleukiny** IL-1, IL-6 aj., **destrukcí** kloubní chrupavky a **dekalifikací** kosti)
- **Destruující** chorobný proces **zpomalují jinými** mechanismy než NSA.
- Jejich účinek nastupuje **pomalou** a terapeutický efekt se zpravidla dostavuje až po **několikatýdenním** až **měsíčním** podáváníí.
- **Neúčinkují** analgeticky a jen **nedostatečně** antiflogisticky, proto se většinou **kombinují** s nesteroidními antiflogistiky.
- **Mechanismem** účinku se liší, všechny tlumí **imunitní** procesy v organizmu a potlačují **synovitidu**.

SLOUČENINY ZLATA

- Po aplikaci mizí zánětlivé uzliny a **zlepšuje** se stav v mimo kloubní oblasti.
- **Několikaměsíční** kúře, v kloubní nitrobláně se zlato **kumuluje** v lyzosomech makrofágů a **potlačuje** jejich fagocytární aktivitu v dostatečné koncentraci.
- **MÚ:** pravděpodobně **blokuje** tvorbu endoteliálních adhezních molekul (intracellular adhesion molecule, např. ACAM-1), které **iniciují** uvolňování **proinflamačních** faktorů, spouštěčů zánětlivých procesů.
- Nevýhoda terapie - po **přerušení** se chorobný stav **zpravidla** zhoršuje.
- Výskyt **nežádoucích** účinků - použití je **omezené**

Aurothiojablečnan sodný (syn. aurothiomalát sodný)

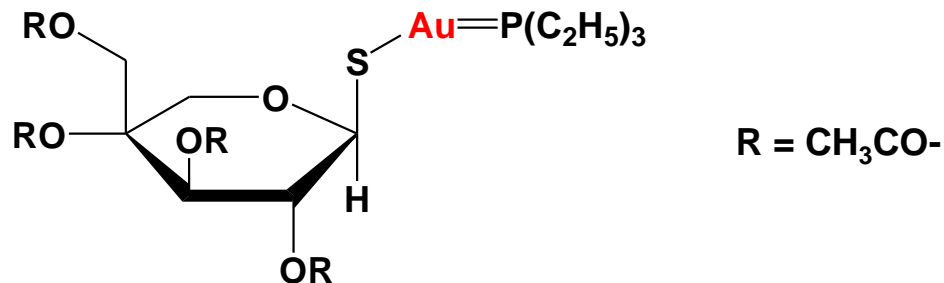


Indikace: aktivní progresivní polyartritida a psoriatická artritida.

Intramuskulárně se podávají **stoupající** dávky (počínaje 20 mg) týdně až do 100 mg. Celková dávka nemá překročit 1,6 g.

NÚ: poruchy GIT, dermatitidy, hepato- a nefrotoxicita, poruchy krvetvorby.

Auranofin – derivát aurothioglukosy

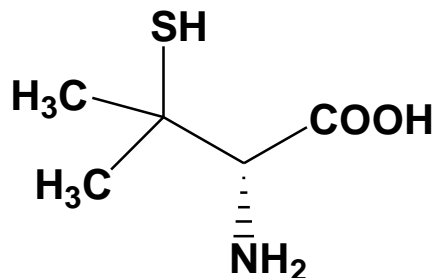


Aurothioglukosa - acetylace a **kovalentně** vázané zlato - lipofilnější a stabilnější při **p. o. aplikaci**, liší se od aurothiomalátu **delším** poločasem eliminace.

Indikace: progresivní chronická polyartritida dospělých

D-Penicilamin (3-merkapt-D-valin)

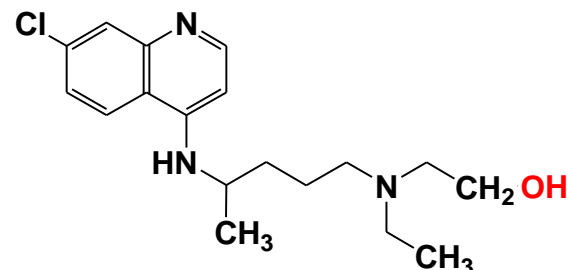
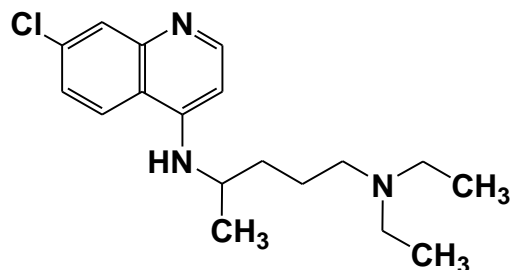
- druhý anantiomer i racemát je toxický



Indikace: u chronické polyartritidy, kde účinek se dostavuje asi až po 6-8 týdnech - **omezené** využití.

MÚ: má schopnost **depolymerizovat** vysokomolekulární proteiny, např. imunoglobuliny nebo **revmatické** faktory tím, že **štěpí** disulfidické můstky, které fixují jejich strukturu.

Chlorochin a Hydroxychlorochin - terapie malarie je jejich hlavní indikací - **protizánětlivé** a **imunomodulační** působení



MÚ: **stabilizují** lyzozomální membrány - blokují uvolňování agresivních enzymů z lyzozomů a ovlivňují metabolismus v pojivových tkáních.

Indikace: dlouhodobá léčba polyartritidy, eventuálně v kombinaci s jinými antirevmatiky.

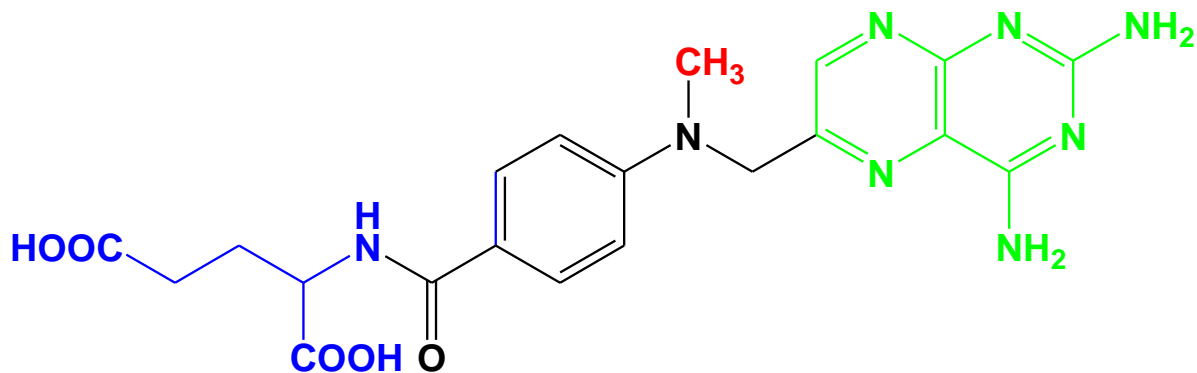
Imunofarmaka – na složky imunitního systému působí buď přímo nebo nepřímo působením na jiné fyziologické systémy.

Výslední imunomodulační účinek: imunostimulancia a imunosupresiva

- Používají se k terapii revmatoidní artritidy se **střední** a **vyšší** aktivitou s pokračující kloubní **destrukcí**
- Používají se buď v **monoterapii** nebo v **kombinaci s dalšími DMARD**
- **Podávají se v nižších** dávkách než v onkologii
- Molekulární mechanismus účinku může být **odlišný** od protinádorového působení
- Jsou to látky **cytotoxické, potenciálně** kancerogenní, teratogenní a mutagenní

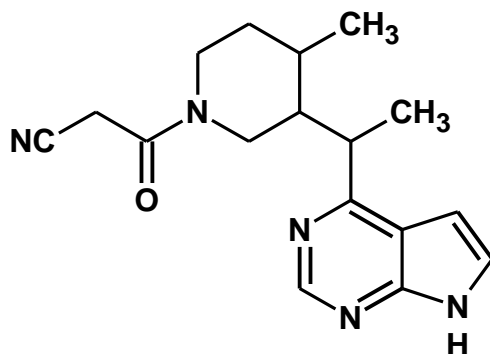
Methotrexát

- antagonist kyseliny listové, působí **cytostaticky** a **imunopresivně**
- v **nižších** dávkách **snižuje** syntézu revmatoidních faktorů, terapeutický efekt za 3- 7 týdnů



Indikace: v revmatologii a dermatologii: **závažné** formy revmatoidní artritidy a těžké refrakterní formy psoriázy (chronické kožní onemocnění s poruchou **keratinizace** povrchových vrstev kůže).

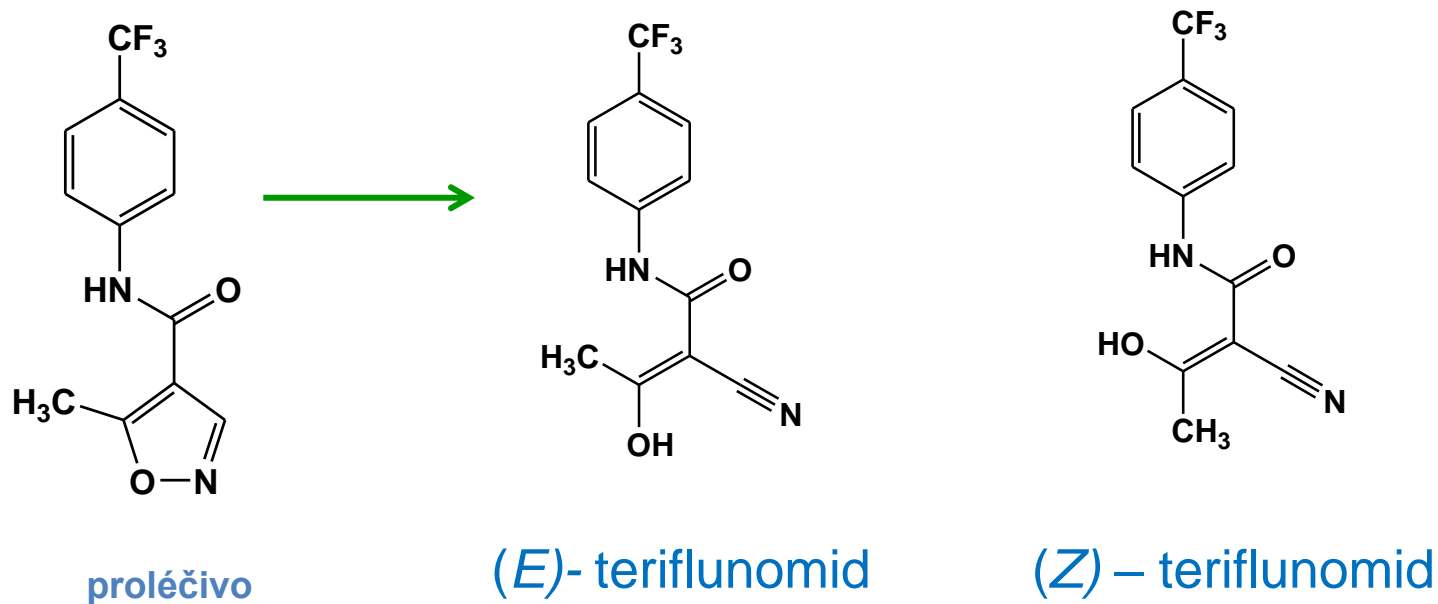
Tofacitinib



MÚ: inhibítořem enzymu janus kinásy 1 (JAK1) a janus kinásy 3 (JAK 3), což znamená, že zasahuje do signální dráhy JAK-STAT , která přenáší extracelulární informace do buněčného jádra a ovlivňuje transkripci DNA a expresi genů .

Indikace: k léčbě dospělých se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří měli nedostatečnou odpověď na methotrexát nebo jej netolerovali“.

Leflunomid - nové léčivo se specifickým imunosupresivním, antiproliferativním a protizánětlivým účinkem



MÚ: **snižuje** proliferaci aktivovaných T-lymfocytů **blokádu** tyrosinkinasy a dihydroorotát-dehydrogenasy, **klíčového** enzymu syntézy pyrimidinových bází (buňky T- a B-lymfocytů jsou **závislé** na de novo syntéze pyrimidinu)

Aktivované T-lymfocyty: stimulací proinflamačních cytokinů hrají **klíčovou** úlohu při **vzniku** revmatoidní artritidy.

Indikace: léčba revmatoidní artritidy dospělých, eventuálně v kombinaci s methotrexátem, aktivní psoriatická artritida

Cyklosporin – **cyklický** undekapeptid, jako **silné imunosupresivum** byl zaveden do terapie u **transplantací** orgánů v prevenci a léčbě rejekcí.

MÚ: vysvětluje se **blokáci** transkripčních faktorů genu pro IL-2, IL-3 TNF- α , s následnou inhibicí T-lymfocytů, čímž blokuje zánětlivý proces.

Indikace: v **kombinaci** s methotrexátem je indikován u pacientů s těžkou revmatoidní artritidou, když na samotný methotrexát reagují neuspokojivě, dále psoriáza, atopická dermatitida.

BIOLOGICKÁ LÉČBA REVMATOIDNÍ ARTRITIDY - anticytokinova terapie

- Klasické DMARD - vykazují **nespecifické** imunosupresivní, imunomodulační a protizánětlivé působení.
- Nová **biologicky** účinná léčiva - **cíleně** zasáhnou jednotlivé buňky imunitního systému a mediátory účastníci se **vzniku** a **rozvoje** revmatoidní artritidy.
- Mají **rychlejší** nástup účinku než klasická DMARD, **významné** klinické zlepšení choroby.

Etanercept – rekombinantní lidský protein složený z podjednotky solubilního receptoru TNF a fragmentu lidského imunoglobulinu (IgG₁).

- specificky váže a neutralizuje TNF-alfa (prozánětlivý cytokin produkovaný aktivovanými makrofágy - vznikají z monocytů)
- a tím snižuje hladinu interleukinu-1 (aktivovaný faktor leukocytů, který se přímo podílí na destrukci kloubů a kostí)

Indikace: aktivní revmatoidní artritida, psoriatická artritida a ankylozující spondylitida dospělých, též aktivní polyartikulární juvenilní chronická artritida.

Infliximab

- rekombinantní chimerická (*myší/lidská*) **monoklonální** protilátka,
- s TNF_α vytváří **komplexy**, a tak snižuje koncentraci tohoto klíčového **prozánětlivého** cytokinu

Indikace: Crohnova choroba, revmatoidní artritida dospělých i dětí, ankylozující spondylartritida a psoriatické artritidy.

Při **monoterapii** indikuje produkci protilátek, které jeho účinek snižují, podává se zpravidla s **methotrexátem**, který tento efekt potlačuje.

Adalimumab - čistá monoklonální **humánní** protilátka, **selektivní** blokáda TNF-alfa - zastavení zánětlivých procesů, které vedou k destrukci kloubů.

Tocilizumab - humanizovaná monoklonální protilátka (2008)

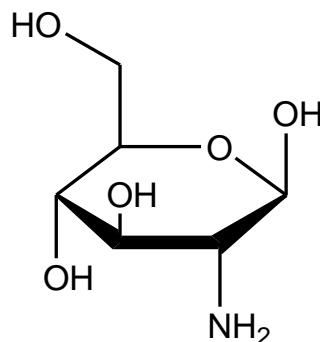
Na rozdíl od infliximabu a adalimumabu **neblokuje** TNF-alfa, **specificky** se váže na volné i membránově vázané **receptory** interleukinu-6 (IL-6).

IL-6 je rovněž **proinflamační** cytokin hraje důležitou roli při **vzniku** některých onemocnění, především zánětlivých procesů, které mají za následek destrukci pojivových tkání (osteoporóza).

Indikace: v kombinaci s methotrexátem u stavů střední až těžké aktivní revmatoidní artritidy dospělých pacientů.

ORGANOPREPARÁTY – CHONDROPROTEKTÍVA

Glukosamin

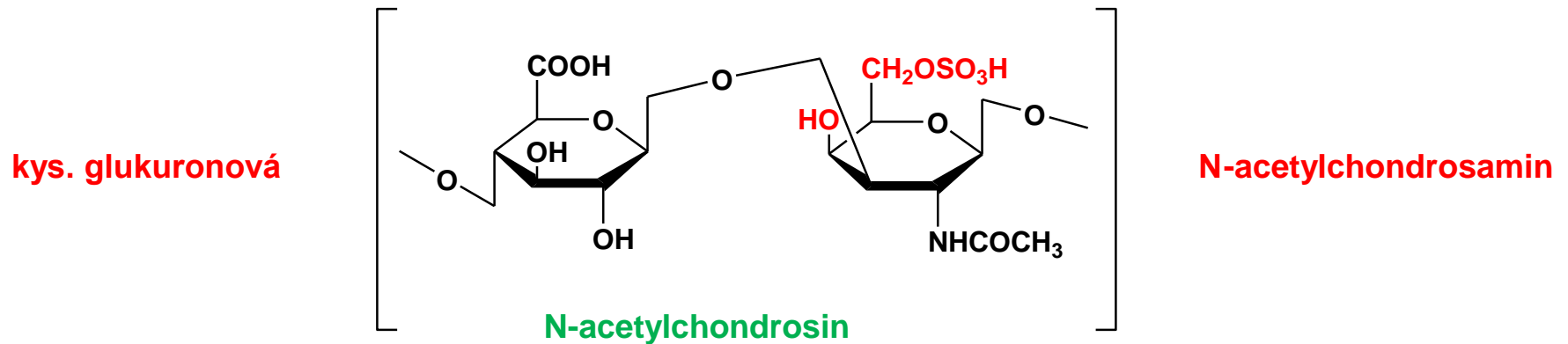


- glukosamin **zpomaluje** postupující degeneraci kloubů
- **zvyšuje** produkci **hyaluronové kyseliny (KH)** a stimuluje tvorbu základní hmoty chrupavek (kyselina D-glukuronová, a N-acetylglukosamin)

Indikace: symptomy osteoartritidy, zejména gonantrózy (artróza kolenního kloubu) - potlačuje bolesti, zlepšuje i funkčnost.

Chondroitin-sulfát A

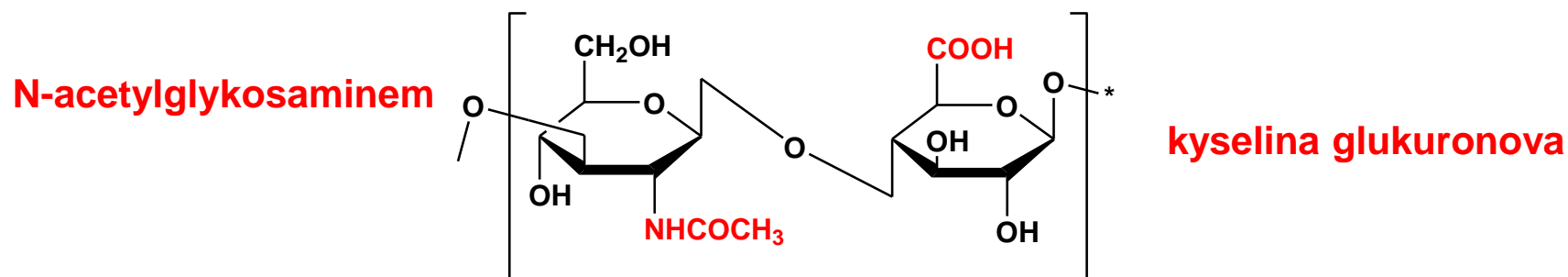
mukopolysacharid (glykosaminoglykany) - je **složkou** pojivových tkání a chrupavek



Izolát z chrupavek telat - **podává se** u artróz, kde dochází k opotřebování nebo degeneraci kloubních chrupavek.

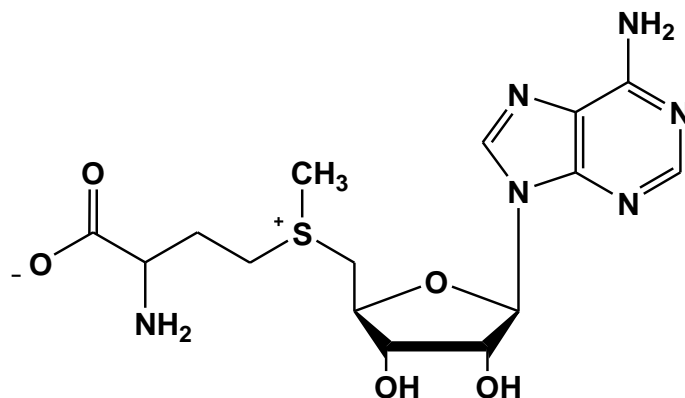
Indikace: především gonartrózy (koleno), koxartrózy (kýčelní kloub) i artrózy prstů ruky dospělých

Hyaluronová kyselina - je přírodní glykosaminoglykan, v **pojivových** buňkách funguje jako mazivo



Indikace: aplikována **nitrokloubně** podává se na potlačení bolesti a zlepšení pohyblivosti u artritických potíží kolen a ramen dospělých.

Ademetionin - jako fyziologický donor methylu u enzymatických transmethylací v organismu pozitivně ovlivňuje poruchy látkové výměny.



Jeho **účinek** u artróz se vysvětluje **zlepšením** narušené látkové výměny chrupavek, kde je údajně stimulována její novotvorba.

Indikace: léčení aktivovaných degenerovaných artróz kloubů, kyčlí a páteře

8. TOPICKÁ ANTIFLOGISTIKA

Anorganické nebo především přírodní látky organického charakteru, které aplikovány na kůži **lokálním podrážděním** vyvolávají **zvýšené prokrvení** a urychlené **vyplavování** škodlivých zplodin a patologických produktů z postiženého místa.

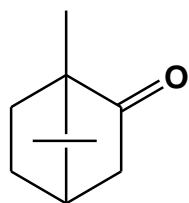
ANORGANICKÉ LÁTKY

SÍRA, JÓD, KJ, NH₄OH - kombinují se s látkami zlepšující vstřebávání (kaolin), nebo s organickým hyperemiky .

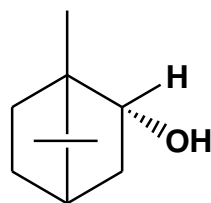
ORGANICKÉ SLÚČENINY

- **Živočišného původu** - kyselina mravenčí a včelí nebo hadí jedy.
- Ze skupiny **antikoagulancií-antitrombik** jsou to **heparin** a polosyntetické **heparinoidy** - blokují proteolytické enzymy, urychlují resorpci hematomů a exsudátů.

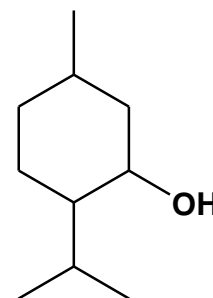
- **Derivancia rostlinného původu** - prvními byly tinktury a extrakty siličných drog, heřmánku, máty, levanduly, arniky a z nich izolované etherické oleje a terpenické sloučeniny.



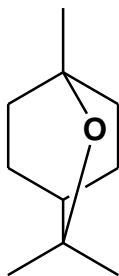
Kafr



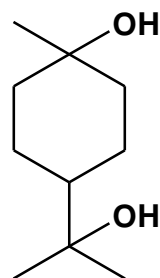
Borneol



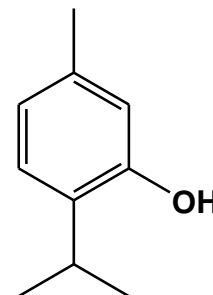
Menthol



Cineol



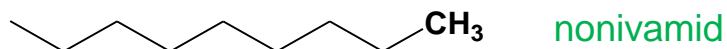
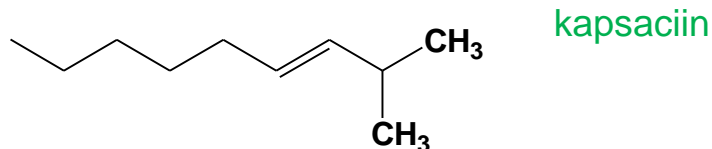
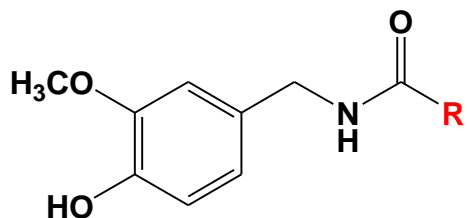
Terpin



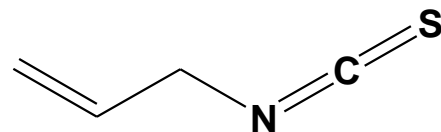
Thymol

Kapsaicin – alkaloid z plodů papriky (*Capsicum annuum*)

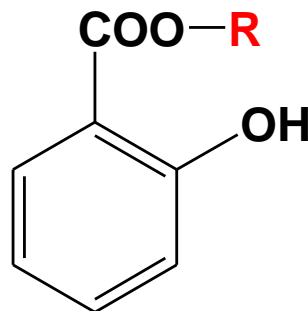
Nonivamid (syntetický derivát) - je analgetikem-antirevmatikem u bolestivých stavů svalového a kloubního revmatismu, ischiasu apod. Aplikační forma je náplast.



Oleum sinapis ze semen hořčice (*Brassica nigra*) - obsahová látka allylisothiokyanát. Má stejné indikace.



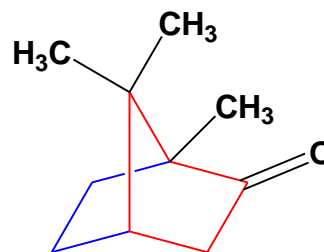
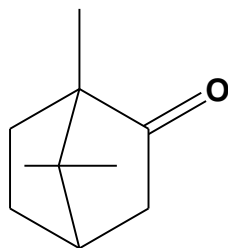
Kyselina salicylová a její deriváty



Kyselina salicylová (R = H) - vnitřně podána je analgetikem-antiflogistikem účinkujícím inhibicí cyklooxygenasy), zevně aplikována účinkuje derivačně.

Methyl-salicylát (R = CH₃) - je výhradně jen složkou kombinovaných přípravků s jinými **topickými** antirevmatiky u svalového a kloubního revmatismu.

Kafr - v opticky aktivní pravotočivé formě se získává ze dřeva kafrovníku (*Cinnamomum camphora*)

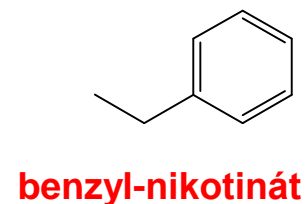
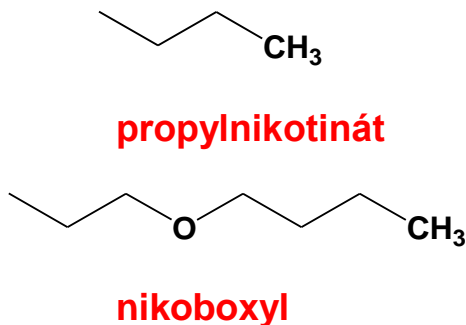
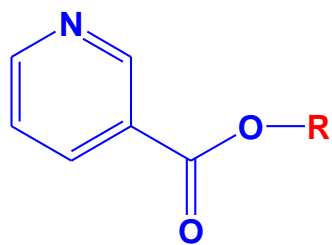


D-forma

Indikace: používá se jako **lokální derivans** při artritidách a revmatismu, slabí lokálně anestetický, antiseptický a konzervační účinek se využívá v kosmetice.

Vazoaktivní látky

Nikotinová kyselina a deriváty



Indikace: myalgie, neuralgie, záněty šlach, výrony, u mírných omrzlin.

Používají se jako takové nebo častěji v kombinaci s deriváty kyseliny salicylové, nonivamidem, kafrem.